

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Recherches sur l'acylation, la nitration
et la préparation de dérivés phénylcarbaminylés
des guanidines substituées et de quelques
composés apparentés

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

ERIC JUNOD

Licencié ès sciences

IMPR. E. BIRKHÄUSER & CIE, BÂLE

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL
FACULTÉ DES SCIENCES

Recherches sur l'acylation, la nitration
et la préparation de dérivés phénylcarbaminylés
des guanidines substituées et de quelques
composés apparentés

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

ÉRIC JUNOD

Licencié ès sciences

IMPR. E. BIRKHÄUSER & CIE, BÂLE

1952

La Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport de Messieurs les professeurs *A. Perret*, *R. Perrot* et *Ch. G. Boissonnas*, autorise l'impression de la présente thèse intitulée: «Recherches sur l'acylation, la nitration et la préparation de composés phénylcarbaminylés des guanidines substituées et de quelques composés apparentés», sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 21 août 1952.

Le Doyen:

E. Guyot.

Le présent travail a été effectué de novembre 1948 à octobre 1951 au Laboratoire de Chimie organique de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de M. le professeur *A. Perret*.

Que M. le professeur *A. Perret* trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance pour ses conseils et l'intérêt actif qu'il nous a manifesté au cours de nos travaux.

Un exemplaire complet de la présente thèse peut être consulté à la Bibliothèque de l'Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel.



Tirage à part des *Helvetica chimica acta*, Volume XXXV, fascicule III, p. 1005 et fascicule V, p. 1667, 1952.

Sur la substitution des alcoyl- et arylguanidines par des restes acides

La substitution de la guanidine et de ses dérivés alcoylés ou arylés par des restes à caractère acide n'a pas été étudiée systématiquement. Dans l'intention de combler cette lacune, nous avons soumis à l'action du chloroformiate de méthyle et de l'isocyanate de phényle une série de guanidines allant du dérivé monosubstitué aux guanidines tétra-alcoylées (arylées) sym. et asym. Il s'est agi de rechercher la limite de substitution, c'est-à-dire d'obtenir dans chaque cas le dérivé substitué au maximum.

Nous avons également cherché à substituer par les mêmes réactifs des dérivés de la guanidine portant déjà un reste acide, soit les nitro- et cyanoguanidines et quelques-uns de leurs composés alcoylés ou arylés. Finalement d'autres combinaisons de restes acides ont été réalisées en additionnant de l'isocyanate de phényle aux carbométhoxy- et carbométhoxy-nitroguanidines.

A. Acylation (Carbométhoxylation).

Seule l'acylation de la guanidine elle-même a été décrite. Celle-ci fut di-carbéthoxylée par le chloroformiate d'éthyle en solution alcoolique¹⁾ et plus récemment en solution acétonique et en présence de soude caustique²⁾.

La carbométhoxylation des alcoyl(aryl)guanidines fut effectuée par nous selon cette dernière méthode³⁾.

A la solution acétonique de l'alcoyl(aryl)guanidine (0,01 mole), on ajoute 0,01 à 0,03 moles de chloroformiate de méthyle et peu à peu, en agitant, la quantité nécessaire de NaOH 10-n. Après une durée d' $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ h, le produit de réaction est séparé par addition d'eau, ou parfois en filtrant NaCl et évaporant le solvant. Le tableau 1 résume les résultats.

La substitution par le chloroformiate de méthyle est *totale* lorsque les alcoyl(aryl)guanidines portent au maximum 3 atomes d'hydrogène, soit chez les *tétra- et trisubstituées sym. et asym. et la diphénylguanidine sym.* (Malgré l'emploi d'un excès de réactif, la triacylation de la diphénylguanidine asym. ne s'est pas réalisée. Notons que la structure de son dérivé triacylé serait caractérisée par un groupe $-N(COOCH_3)_2$ ⁴⁾).

¹⁾ Nencki, B. 7, 1588 (1874).

²⁾ Grimm, non publié; selon communication privée de M. le prof. Perret.

³⁾ Ce procédé a été introduit par Winnek et collab. pour préparer des sulfamides dérivées de la guanidine, guanylurée, etc. Cf. US Pat. 2233569 (1940) et Am. Soc. 64, 1685 (1942).

⁴⁾ Diels & Golmann (B. 44, 3158 (1911)) ont cependant synthétisé la di-carbéthoxycyanamide, $NC-N(COOC_2H_5)_2$.

Tableau 1.

$$\begin{array}{ccc} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N}'\text{H}_2 & & \text{R}_1\text{R}_2\text{N}-\text{C}-\text{NR}_3\text{R}_4 \\ & \parallel & \parallel \\ & \text{N}''\text{H} & \text{NR}_5 \end{array}$$

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Subst. totale
II	H	CH ₃ OCO-	H	CH ₃ OCO-	H	
IV	C ₆ H ₉ -	CH ₃ OCO-	H	CH ₃ OCO-	H	
V	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OCO-	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OCO-	CH ₃ OCO-	*
VI	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H	CH ₃ OCO-	CH ₃ OCO-	
VIIa	C ₆ H ₅ -	} CH ₃ OCO-	C ₆ H ₅ -	} CH ₃ OCO-	C ₆ H ₅ -	*
VIIb	C ₄ H ₉ -		C ₄ H ₉ -		C ₄ H ₉ -	*
VIII	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OCO-	CH ₃ OCO-	*
IX	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OCO-	*
X	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ OCO-	C ₆ H ₅ -	*

Ce sont donc 3 restes carbométhoxy qui ont été fixés au maximum (sur les 3 atomes d'azote). Il apparaît dès lors que si la tri-carbométhoxyguanidine n'a pu être synthétisée, cela doit être dû au fait que le dérivé diacylé est trop peu soluble dans l'acétone. De même, nous ne pensons pas que la butylguanidine ne puisse pas être tri-carbométhoxylée, mais, disposant de peu de matière et les acyl-alcoyl-guanidines étant liquides ou de bas point de fusion, nous avons seulement pu identifier la di-carbométhoxy-butyl-guanidine sous forme de picrate.

A titre de comparaison entre l'acylation des alcoyl- et celle des arylguanidines, il est à noter que la substitution des tri-butyl- et tri-phénylguanidines est totale.

Il n'est pas toujours possible de fixer une structure univoque à certains de nos dérivés: deux *isomères* sont possibles. En raison de la tautomérie de la diphenylguanidine sym., on peut écrire V en inversant R₃ et R₅ (de même VIII). Mais les affirmations de Scott¹⁾ qui fait de la diphenylguanidine un dérivé NN'' sont peu probantes; dans les deux formules isomères serait présent le groupe -N(COOCH₃)₂ que nous avons dit plus haut n'avoir pas pu réaliser (dans le cas de la diphenylguanidine asym.). Pour ces raisons, sans toutefois que nous ayons de fait expérimental nous permettant de trancher, nous préférons maintenir les formules V et VIII. D'autre part, nous ne pouvons généralement tirer des résultats qu'une connaissance globale de la réactivité des atomes d'hydrogène. Par exemple, nous ne pouvons vraiment parler que de la di-carbométhoxy-butylguanidine sans préciser la localisation des acyles. Nous lui avons attribué la formule IV, plutôt que l'isomère (R₂ et R₅ inversés), par analogie avec celle de la N-nitro-N'-carbométhoxy-N'-butylguanidine (XIII). Par contre, VII, IX et X, tous exemples de substitution totale, ont des structures bien définies.

Note: Accessoirement, nous avons montré que la triphénylguanidine sym., traitée par l'anhydride benzoïque dans la pyridine bouillante, est complètement substituée par 2 restes benzoyle. De cette façon, la guanidine elle-même avait été tribenzoylée²⁾.

¹⁾ Ind. Eng. Chem. **15**, 286 (1923).

²⁾ Perret & Perrot, Bl. **1946**, 20.

Acylation des nitroguanidines et dicyandiamides (tab. 2). La N-nitroguanidine, sous l'action du chloroformiate de méthyle, fournit les dérivés mono- et di-acylés (XI et XII). Le remplacement d'un atome d'hydrogène par un alcoyle n'empêche pas la double substitution (XIII, XIV), pas plus que la dialcoylation en N' (XV)¹. Remarquons que dans ce cas la substitution peut être totale, grâce à la participation de l'atome d'hydrogène contigu au groupe NO₂. (Par suite de cette substitution totale, XV n'est pas soluble dans NaOH dil., contrairement aux autres dérivés nitro.) — La structure admise pour XIII est certifiée par la scission de ce produit en N-butylcarbamate de méthyle²).

Le mode opératoire diffère de celui décrit à la page 3 par la nécessité de mettre en jeu une quantité double de soude caustique, le groupe nitro augmentant l'acidité des dérivés carbométhoxylés.

Note: La benzylation de la nitroguanidine a été effectuée par l'anhydride benzoïque dans la pyridine: O₂NNH—C(NH)—NHCOC₆H₅³. Par contre, nous n'avons pas réussi à benzyler les N'-mono- et N'N'-dialcoyl-N-nitro-guanidines.

Par ailleurs cette méthode a fourni un résultat équivalent à celui de la carbométhoxylation dans le cas de la triphénylguanidine sym., et elle réalise une substitution plus complète de la guanidine elle-même (cf. ci-dessus et⁴).

Tableau 2.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Subst. totale
XI	O ₂ N—	H	CH ₃ OCO—	H	H	
XII	O ₂ N—	H	CH ₃ OCO—	H	CH ₃ OCO—	
XIII	O ₂ N—	H	CH ₃ OCO—	C ₄ H ₉ —	H	
XIV	O ₂ N—	H	CH ₃ OCO—	C ₄ H ₉ —	CH ₃ OCO—	
XV	O ₂ N—	CH ₃ OCO—	C ₂ H ₅ —	C ₂ H ₅ —	CH ₃ OCO—	*
XVI	NC—	H	p-ClC ₆ H ₄ —	CH ₃ OCO—	CH ₃ OCO—	

Remarque: Il n'est pas équivalent d'introduire le groupe nitro avant ou après le carbométhoxy. Ceci provient de ce que la possibilité de nitration des (alcoyl)guanidines est limitée aux dérivés (mono- et disubstitués asym.) qui possèdent une fonction NH₂ libre⁵). Nous avons tenté de nitrer les mono- et dicarbométhoxyguanidines sym. par action d'acide sulfurique refroidi sur leurs nitrates. D'une part, la nitration de la monocarbométhoxyguanidine conduit au même dérivé que la monoacylation de la nitroguanidine (XI); de l'autre, il est probable que l'échec rencontré avec II soit comparable à celui de *Davis & Elderfield* dans le cas de la NN'-diméthylguanidine⁵).

¹ Préparé O₂NNH—C(NH)—N(C₂H₅)₂ par action d'acide sulfurique conc. sur (C₂H₅)₂N—C(NH)NH₂·NO₃H: F. = 89—90°, très sol. alcool.

² Cf. p. 20.

³ Cf. *Henry*, Am. Soc. **72**, 5344 (1950).

⁴ *Perret & Perrot*, Bl. **1946**, 20.

⁵ *Davis & Elderfield*, Am. Soc. **55**, 731 (1933).

La carbométhoxylation de la dicyandiamide est assez difficile, puisqu'elle nécessite une température de 90°¹⁾. Dans nos conditions, elle ne se réalise pas. Par contre, l'introduction d'un aryle (p-chlorophényl-) en N' facilite la réaction. Nous avons obtenu directement la di-carbométhoxy-p-chlorophényldicyandiamide (XVI).

La phénylcyanamide présente une analogie de structure avec la dicyandiamide. En complément, nous avons essayé et réalisé sa carbométhoxylation en faisant agir le chloroformiate de méthyle sur son sel de potassium en solution hydro-acétonique, à température ordinaire (XVII). De même, à partir du sel potassique de la dicyanoguanidine, $\text{NCN}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NKCNCN}^2)$, nous avons obtenu XVIII (dont la formule découle de celle admise pour le sel).



B. Addition d'isocyanate de phényle.

La substitution par le reste phénylcarbaminyle a été entreprise à titre de comparaison. Il s'agit ici d'un substituant moins acide que $-\text{COOCH}_3$ et la réaction ne consiste plus en l'élimination, sous forme d'ion H^+ , d'un atome d'hydrogène, mais en sa migration sur l'atome d'azote de la molécule d'isocyanate. Des différences entre ces deux modes de substitution sont donc à prévoir.

Slotta, Tschesche & Dressler³⁾ ont étudié ce type de substitution sur la guanidine elle-même et obtenu le dérivé NN'-di-phénylcarbaminylé, XIX.

Nous avons suivi leur mode opératoire en mettant en jeu un nombre de moles d'isocyanate susceptible d'assurer la substitution maximum.

Tableau 3.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Subst. totale
XIX	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	H	
XX	C_4H_9-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	
XXI	C_6H_5-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	C_6H_5-	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	
XXII	C_6H_5-	C_6H_5-	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	
XXIII	C_6H_5-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	C_6H_5-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	C_6H_5-	*
XXIV	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	
XXV	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	*
XXVI	C_4H_9-	C_4H_9-	C_4H_9-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-$	C_4H_9-	*

¹⁾ Pinck & Blair, Am. Soc. **49**, 511 (1927). Chloroformiate + sel de Na dans l'éther à 90° (autoclave), pendant 2 j. D'autre part, la dicyandiamide a été substituée par le chlorure de p-acétylphénylsulfonyle, dans l'acétone en présence de NaOH. Winnek, loc. cit.

²⁾ Produit mis à disposition par l'*American Cyanamid Co.* Cf. Cyanamid New Product Bulletin, Coll. Vol. I, 86.

³⁾ B. **63**, 208 (1930).

Ce tableau montre que la substitution *totale* s'atteint dans un nombre de cas plus restreint que par le chloroformiate de méthyle. Elle est obtenue seulement chez les *guanidines tétra-substituées sym. et asym.* (les groupes —NHR et =NH sont semblablement substitués) et chez la *triphénylguanidine sym.* — La double substitution d'un même atome d'azote n'a pas été réalisée, ce qui n'avait déjà pas été le cas lors de l'acylation. — De façon générale, le fait que nous n'avons pu réaliser ni la disubstitution de la triphénylguanidine asym. ni la trisubstitution de la diphénylguanidine sym. tend à marquer que la possibilité de migration des atomes d'hydrogène sur la molécule d'isocyanate est un peu plus faible que celle de leur remplacement par le reste carbométhoxy.

Par ailleurs, il se présente cependant l'exemple de la tri-phényl-carbaminy-l-butylguanidine (XX) où 3 atomes d'hydrogène sont remplacés par un substituant «acide» (comme chez la tri-carbométhoxy-NN'-diphénylguan.). Mais, cherchant à dépasser le stade de disubstitution de la guanidine elle-même, nous sommes parvenu à un composé différent du dérivé tri-phénylcarbaminy-lé, et dont l'insolubilité et l'infusibilité font penser qu'il possède une nature hétérocyclique.

Les raisons qui rendent incertaines les structures de plusieurs carbométhoxy-guanidines sont évidemment aussi valables ici. Mais, s'il est vrai que la mono-phénylcarbaminy-l-NN'-diphénylguanidine est bien un dérivé N'', comme l'écrivent Henry & Dehn¹⁾, le dérivé disubstitué sera XXI et la mono-phénylcarbaminy-l-NNN'-triphénylguanidine sera par analogie XXIV.

Addition d'isocyanate de phényle aux nitro- et cyanoguanidines (tab. 4). Les résultats concernant les nitroguanidines correspondent à ceux de l'acylation. Mais l'atome contigu au groupe nitro n'est pas remplacé chez la N-nitro-NN'-diéthylguanidine. Nous ne sommes parvenu en aucun cas à la substitution totale.

Tableau 4.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
XXVII	O ₂ N—	H	C ₆ H ₅ NHCO—	H	C ₆ H ₅ NHCO—
XXVIII	O ₂ N—	H	C ₆ H ₅ NHCO—	C ₄ H ₉ —	C ₆ H ₅ NHCO—
XXIX	O ₂ N—	H	C ₂ H ₅ —	C ₂ H ₅ —	C ₆ H ₅ NHCO—
XXX	NC—	H	C ₆ H ₅ NHCO—	H	C ₆ H ₅ NHCO—
XXXI	NC—	H	p-ClC ₆ H ₄ —	H	C ₆ H ₅ NHCO—
XXXII	CH ₃ OCO—	H	CH ₃ OCO—	H	C ₆ H ₅ NHCO—
XXXIII	CH ₃ OCO—	H	C ₆ H ₅ NHCO—	H	C ₆ H ₅ NHCO—

La dicyandiamide est facilement disubstituée. Son comportement diffère donc de celui qu'elle a vis-à-vis du chloroformiate. (D'autre part, ici apparaît une analogie avec la nitroguanidine.) Quant à la

¹⁾ Am. Soc. 71, 2297 (1949).

p-chlorophényldicyandiamide, il est probable que l'impossibilité de la disubstitution soit due au fait que le dérivé mono-phénylcarbaminylé est insuffisamment soluble dans le milieu réactionnel. — La phénylcyanamide est substituée par l'isocyanate¹⁾ comme elle l'est par le chloroformiate de méthyle: $C_6H_5N(CN)CONHC_6H_5$ (XXXIV).

Addition d'isocyanate de phényle aux carbométhoxy- et carbométhoxy-nitroguanidines (tab. 4). La guanidine est seulement bi-substituée par le chloroformiate de méthyle ou l'isocyanate de phényle. Or nous avons constaté que la di-carbométhoxyguanidine additionne encore 1 molécule d'isocyanate (XXXII), tandis que la mono-carbométhoxyguanidine en fixe 2 (XXXIII). Ainsi la substitution par les deux réactifs successifs est plus complète que par chacun des deux réactifs séparément.

Enfin 1 molécule d'isocyanate a été additionnée à la N-nitro-N'-carbométhoxyguanidine (XXXV) comme à la N-nitro-N'-carbométhoxy-N'-butylguanidine (XXXVI). Nous avons ici des exemples de combinaisons de 3 restes acides différents. (tab. 5).

Tableau 5.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
XXXV	O ₂ N-	H	CH ₃ OCO-	H	C ₆ H ₅ NHCO-
XXXVI	O ₂ N-	H	CH ₃ OCO-	C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ NHCO-
XXXVII	O ₂ N-	H	CH ₃ OCO-	C ₆ H ₅ NHCO-	C ₆ H ₅ NHCO-

C. Substitution par des restes «acides» différents.

La limite de substitution de la guanidine non substituée ou mono-alcoylée, parfois dialcoylée (arylée) par un seul reste acide est la suivante.

Le groupe nitro ne peut être introduit qu'une fois²⁾, le groupe cyano, deux fois³⁾, le benzoyle, trois fois⁴⁾, le carbométhoxy-, trois fois (V), et le groupe phénylcarbaminyl-, trois fois (XX).

Quant à la substitution hétérogène, nous avons mis en évidence que souvent 3 restes acides différents peuvent être fixés, parmi ceux énumérés ci-dessus, qui peuvent aussi être combinés deux à deux. Ce nombre est dépassé dans un cas: XXXVII.

La monoalcoyl(aryl)guanidine a été également trisubstituée par des restes acides hétérogènes: XIV, XVI, XXVIII, XXXVI.

Nous avons même synthétisé un dérivé totalement substitué XV, où à côté de 2 alcoyles se trouvent fixés 3 acyles de deux espèces.

¹⁾ Action de C_6H_5NCO en sol. dans le benzène anhydre.

²⁾ Cf. dérivé dinitré de caract. spécial: *Mills & Mc Kay*, Am. Soc. **72**, 1616 (1950).

³⁾ Cf. réf. ²⁾ p. 6.

⁴⁾ Cf. réf. ²⁾ p. 4.

Propriétés basiques des dérivés de la guanidine.

La guanidine est à considérer comme une base très forte. Nous avons cherché à préciser comment cette propriété est modifiée par les diverses substitutions acides.

Dans ce but, nous avons titré un certain nombre de nos dérivés, par l'acide perchlorique 0,1-n. anhydre dans l'acide acétique¹⁾. Ces titrages ont en effet permis d'estimer l'ordre de grandeur de la constante de dissociation des hydroxydes de guanidinium correspondants, grâce au fait que l'indicateur coloré (violet de méthyle 2B) vire d'abord de bleu à vert, puis de vert à jaune de façon moins sensible. Or le fait que l'équivalence acidimétrique se produit à l'un ou l'autre virage détermine deux limites dans l'échelle des pK. Nous avons pu, en titrant des bases connues, fixer comme suit les valeurs minimum des constantes de dissociation pour que la base soit titrable: au *vert*: K jusqu'à 10^{-10} à 10^{-12} ; au *jaune-or*: K jusqu'à 10^{-14} à 10^{-15} 2).

Cette méthode, limitée au domaine des très faibles constantes de dissociation, ne permet pas de distinguer les alcoyl- des arylguanidines. Toutes sont titrées au vert avec la même précision (tab. 6)³⁾.

En solution aqueuse, il a été par contre possible de constater l'abaissement de la force basique par le reste phényle. Alors que, comme la guanidine elle-même, les méthylguanidines, de la mono- à la pentasubstituée, sont des bases comparables à la soude caustique⁴⁾, la phénylguanidine se rapproche des amines aliphatiques⁵⁾.

S'il est vrai que les alcoylguanidines sont aussi fortement basiques que la guanidine, la question se pose de savoir si elles n'ont d'existence que comme hydroxydes de guanidinium substitués. C'est ce que suppose *Wizinger*⁶⁾ de la guanidine elle-même. Mais dans le cas des alcoylguanidines, nous pensons qu'il n'en est pas ainsi. En effet plusieurs de ces composés ont été distillés et sont solubles dans l'éther! Citons la penta-méthylguanidine⁷⁾, la NN'-diéthylguanidine⁸⁾. Nous avons nous-mêmes extrait à l'éther la NN-diéthylguanidine, qui y est à vrai dire peu soluble, et l'avons distillée sous pression réduite. De même les NN-dibutyl- et NN'N''-tributylguanidines. Il reste cependant à préciser l'effet, sur les propriétés basiques des alcoylguanidines, de l'allongement des chaînes hydrocarbonées.

Par contre, la diminution de la force basique due à l'introduction de divers restes acides peut être déterminée par la méthode décrite ci-dessus. Les groupes carbométhoxy-, phénylcarbaminyl- et benzoyl- n'ont qu'un faible effet.

¹⁾ *Fritz*, Anal. Chem. **22**, 1028 (1950).

²⁾ Sont titrées au vert: l'aniline ($K = 4,6 \cdot 10^{-10}$), l'alanine ($5,1 \cdot 10^{-12}$) — au jaune-or: l'urée ($1,5 \cdot 10^{-14}$). (Cf. *Fr. Moulin*, Helv. **35**, 170, 175 (1951)). Quoiqu'effectuant des titrages en sol. acétique, nous nous référons aux K que présenteraient dans l'eau les composés dosés. Cf. *Hall*, Am. Soc. **52**, 5125 (1930).

³⁾ *Fritz* (loc. cit.) emploie la diphenylguanidine pour étalonner la sol. d'acide perchlorique.

⁴⁾ *Augyal & Warburton*, Soc. **1951**, 2492.

⁵⁾ *Davis & Elderfield*, Am. Soc. **54**, 1499 (1932).

⁶⁾ Schweiz. Chem. Ztg. **1945**, 438.

⁷⁾ B. **56**, 1328 (1925).

⁸⁾ B. **23**, 2196 (1890).

Les restes nitro et cyano sont connus pour exalter considérablement l'acidité de la molécule. En effet, les constantes de dissociation sont diminuées par l'introduction d'un seul substituant jusqu'à env. 10^{-14} . Tous les dérivés nitrés sont en conséquence facilement solubles dans la soude caustique (sauf XV, cf. page 5). (Rappelons que la dicyanoguanidine est un acide aussi fort que ClH.¹⁾)

Nous avons cherché à comparer au point de vue des propriétés basiques quelques composés apparentés aux dérivés de la guanidine. Les cyanamides substituées sont trop peu basiques pour être titrées (la cyanamide elle-même est amphotère!). L'arylation de l'urée abaisse K au delà de 10^{-15} , mais les iso-urées sont un peu plus basiques. Quant à la dibutylcarbodiimide, elle est insoluble dans ClH dil., mais titrable par l'acide perchlorique, au virage vert-jaune.

Nature des sels formés. Parallèlement au problème de la décroissance de la force basique en fonction de la substitution acide, se posait celui de la nature des sels formés par les dérivés de la guanidine.

En solution aqueuse, celle-ci et la guanylurée sont monobasiques. En solution acétique anhydre, où il n'y a pas possibilité d'hydrolyse des sels, il en est autrement: Hall²⁾ a déjà constaté que la guanidine fixe 2 moles d'acide perchlorique. Nous avons trouvé que c'est également le cas de la guanylurée et des N-alcoyl-N'-guanylurées³⁾. Les nitrates de ces bases sont titrés au vert:

Nitrate de guanylurée	PM th. 165	trouvé 163
„ de butylguanylurée	221	224
„ de benzylguanylurée	254	252
„ de cyclohexylguanylurée	247	239

Par contre, les alcoyl- et arylguanidines, et leurs dérivés acylés, sont titrés au vert par une seule molécule d'acide perchlorique. Nous avons vérifié que pour aucun de ces composés, le virage jaune ne correspond à l'addition d'une seconde molécule de ClO₄H.

Synthèse des alcoyl- et arylguanidines.

Les produits de départ, alcoyl-, aryl-, nitroguanidines, etc. ont été généralement synthétisés selon les modes opératoires décrits dans la littérature. Nous résumons ci-dessous leur application à quelques essais et préparations inédits.

a) *Essais de préparation de la NN'-dibutylguanidine*⁴⁾. 1. Par fixation d'ammoniac à la dibutylcarbodiimide, C₄H₉N=C=NC₄H₉, Eb₁₀

¹⁾ Cf. *Cyanamid*, New Product Bull. Coll. Vol. I, 87.

²⁾ Am. Soc. **50**, 2376 (1928).

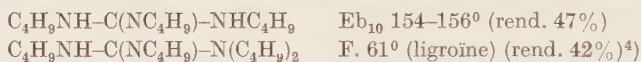
³⁾ Cf. p. 21 ss.

⁴⁾ Cette base a été préparée avec un très mauvais rendement à partir de nitrobutylguanidine par Mac Kay & Wright, Am. Soc. **70**, 2992 (1948).

= 84—85¹), $D_4^{18} = 0,832$, $n_D^{18} = 1,4540$. Celle-ci, chauffée dans une solution alcoolique ou étherée d'ammoniac ne réagit pas. Dissoute dans l'ammoniac liquide, à température ordinaire, elle est transformée en un produit neutre qui ne fut pas identifié. En tube scellé à 60°, elle réagit avec le carbonate d'ammonium pour donner de la dibutylurée sym. En présence de méthylate de sodium accompagné de méthanol dans une solution étherée d' NH_3^2), elle est transformée en NN''-dibutyl-O-méthyl-isourée.

2. La NN''-dibutyl-S-méthylisothiourée, traitée par une solution alcoolique d'ammoniac en tube scellé à 120°, fournit uniquement de la dibutylurée sym.³). Ceci conduit à supposer que l'isothiourée substituée commence par se dissocier en méthylthiol et carbodiimide qui dans les conditions présentes additionne plus facilement une molécule d'eau qu'une d'ammoniac (cf. ci-dessus).

b) *NN'X''-tributyl-; NNX'X''-tétrabutyl-guanidines*. Par contre, l'addition de butylamine et de dibutylamine à la même dibutylcarbodiimide se réalise facilement. Les deux guanidines ont été synthétisées en agitant à température ordinaire la solution benzénique de dibutylthiourée et de l'une ou l'autre amine avec de l'oxyde de mercure.



c) *NN-diéthylguanidine à partir de dicyandiamide*. Par analogie avec le mode opératoire suivi par *Werner & Bell*⁵) pour préparer la NN-diméthyl-guanidine, nous avons chauffé à 200—210° un mélange d'une mole de dicyandiamide et de deux de chlorhydrate de diéthylamine. Il se forme intermédiairement le diéthylbiguanide, que nous avons isolé sous forme de picrate.

d) *p-chlorophényldicyandiamide*. Nous avons suivi *Curd & Rose*⁶): décomposition par ClH dans l'acétone à 35°, du produit de copulation de la dicyandiamide avec le chlorhydrate de p-chlorophényldiazonium (dérivé triazénique).

Nous avons cherché à élargir l'application de cette méthode. La copulation de la guanidine et des carbométhoxy- et nitroguanidines avec divers sels de phényldiazonium substitués (p-nitro-, p-chlor-) en solution alcaline (NaOH 2-n.) fournit des produits qui, assez stables sous forme de sels sodiques, sont décomposés rapidement par les acides.

¹) *Schmidt, Hitzler, Lahde & Herbeck, B. 71, 1935 (1938).*

²) Cf. US Pat. 2479498 (1949); Chem. Abstr. 1950, 4027e.

³) *Noah (B. 23, 2196 (1890))* a pourtant obtenu de cette façon la NN'-diéthyl-guanidine.

⁴) Cette base a aussi été préparée avec un rend. de 18% par action de butylamine sur la NNN''-tributyl-S-méthylisothiourée (Eb₁₀ 142–145°, $D^{18} = 0,906$) en tube scellé à 140–150° pendant 21 h.

⁵) Soc. 121, 1790 (1922).

⁶) Soc. 1946, 730.

Cette décomposition restitue parfois le sel de diazonium et p.ex. la nitroguanidine, mais provoque surtout la formation de résines. Ceci se produit aussi bien dans les conditions opératoires de *Curd & Rose*.

D'autre part, effectuant la copulation en milieu faiblement alcalin, nous avons obtenu le triazène suivant: $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NHCOOCH}_3$, F. 167° , qui n'est pas altéré par ClH dans l'acétone à 35° , qui est même soluble dans ClH dil. chaud et décomposé seulement par ClH conc. bouillant.

Il s'est donc avéré au premier abord impossible de transposer à la guanidine et aux carbométhoxy- et nitroguanidines la réaction de *Curd & Rose* s'appliquant à la dicyandiamide.

Nous présentons nos remerciements à M. le professeur A. Perret pour l'aide et les conseils qu'il nous a donnés au cours de ce travail.

Partie expérimentale.

I. Acylation par le chloroformiate de méthyle.

Monocarbométhoxyguanidine (I)¹. 12 g (0,1 mole) de nitrate de guanidine sont traités par 9 cm³ NaOH 10-n. Ajouté 100 cm³ d'acétone et, en agitant, simultanément 10,4 g de chloroformiate de méthyle (chlorof. méth.) dans 50 cm³ acétone et 12 cm³ NaOH 10-n. Temp. ord. Durée: 40 min. Coulé dans 500 cm³ d'eau et précipité par CO_2 l'hydrogencarbonat de I, qui est lavé à l'acétone et à l'éther. 13,8 g = 77%.

Nitrate (alcool) F. $176-77^{02}$; Picrate (eau) F. 214-15⁰

Dicarbométhoxyguanidine (II)¹. 0,1 mole de guanidine (à partir de 12,3 g de nitrate) est traitée comme ci-dessus par 20,7 g (0,22 mole) de chlorof. méth. et 22 cm³ NaOH 10-n. II précipite dans le milieu réactionnel. Essoré, lavé à l'eau, recristallisé dans l'alcool. 12 g = 70%. F. = 206° déc. Sol. alcalis dil.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$ (175) Calculé N 24,00% Trouvé N 24,05%³

Nitrate (eau) F. 183,5-84,5⁰; Picrate (eau) F. 171-72⁰

Tentative de préparation de la tricarbométhoxyguanidine. 0,9 g de II pulvérisée, en suspension dans 50 cm³ d'acétone, sont traités par 0,95 g chlorof. méth. en présence de 1 cm³ NaOH 10-n. Agité $\frac{1}{2}$ h. Le produit récupéré est II inchangé.

Selon le même mode opératoire ont été synthétisés les dérivés ci-dessous. Exemple:

Tricarbométhoxy-NN'-diphénylguanidine (V). 2,1 g (0,01 mole) de NN'-diphénylguanidine sont dissous dans 40 cm³ d'acétone et traités par 3,5 g (0,037 mole) de chlorof. méth. et 3,5 cm³ NaOH 10-n. Agité $\frac{1}{4}$ h. Filtré NaCl et évaporé l'acétone. Recristallisé le résidu dans l'alcool: 1 g, F. = 92° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_3$ (385) Calculé C 59,20 H 4,94 N 10,90%

Trouvé „ 59,18 „ 5,12 „ 10,75%

N-carbométhoxy-N'-butylguanidine (III). F. = 71° (acétone-alcool).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$ (173) Calculé N 24,25 Trouvé N 23,90%

Nitrate, F. $85-86^\circ$ (alcool dil.); Picrate, F. $145-146^\circ$ (eau)

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ (402) Calculé N 20,90% Trouvé N 20,94%

Dicarbométhoxy-butylguanidine (IV). Par coulage dans l'eau du mélange réactionnel se sépare IV sous forme d'huile qui est extraite à l'éther. Repris par ClH dil. et précipité le picrate: F. $121,5-22^\circ$ (alcool).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ (460) Calculé N 18,25% Trouvé N 18,05%

¹) Déjà obtenus ainsi par *Grimm*, non publié.

²) Les F. sont corrigés.

³) Dosages effectués par nos soins (semi-microméthode).

Dicarbométhoxy-NN-diphénylguanidine (VI). F. 176,5° (alcool).

$C_{17}H_{17}O_4N_3$ (327) Calculé N 12,85% Trouvé N 12,91; 12,65%

Dicarbométhoxy-NN'N''-tributylguanidine (VIIb). Eb₁₁ 175—79°.

$C_{17}H_{33}O_4N_3$ (343) Calculé N 12,23% Trouvé N 12,10%

Dicarbométhoxy-NN'N''-triphénylguanidine (VIIa). F. 83° (alcool dil.).

$C_{23}H_{21}O_4N_3$ (403) Calculé N 10,42% Trouvé N 10,33%

Dicarbométhoxy-NNN'-triphénylguanidine (VIII). F. 116,5° (acétone-alcool).

$C_{23}H_{21}O_4N_3$ (403) Calculé C 68,50 H 5,22 N 10,42%
Trouvé „ 68,20 „ 5,28 „ 10,22%

Monocarbométhoxy-NNN'-tétraphénylguanidine (IX). F. 172° (alcool).

$C_{27}H_{23}O_2N_3$ (421) Calculé N 10,0% Trouvé N 10,10%

Monocarbométhoxy-N-méthyl-NNN'-triphénylguanidine (X). F. 131°.

$C_{22}H_{21}O_2N_3$ (359) Calculé N 11,69% Trouvé N 11,57%

Monocarbométhoxy-nitroguanidine (XI). 5,2 g de nitroguanidine finement pulvérisés, en suspension dans 70 cm³ d'acétone (agitation mécanique), sont traités par 5,2 g (excès de 10%) de chlorof. méth. et 8 cm³ NaOH 10-n. Durée 1½ h. Ajouté un peu d'eau, filtré la nitroguan. inchangée. Par acidification du filtrat, précipité 4 g (50%) de XI qui est recristallisée dans l'eau bouillante: grosses aiguilles, F. 193°.

$C_9H_6O_4N_4$ (162) Calculé N 34,59% Trouvé 34,70%

De la même façon ont été synthétisés les dérivés suivants:

Dicarbométhoxy-nitroguanidine (XII). Par action d'un excès de chlorof. méth. sur XI. F. 154—55° (déc.).

$C_9H_8O_6N_4$ (220) Calculé N 25,40% Trouvé N 25,65%

Monocarbométhoxy-N-nitro-N'-butylguanidine (XIII). F. 44° (alcool dil.).

$C_7H_{14}O_4N_4$ (218) Calculé N 25,70% Trouvé N 25,77%

Dicarbométhoxy-N-nitro-N'-butylguanidine (XIV). Par action directe d'un excès de réactif sur la nitrobutylguanidine. F. 54—56°.

$C_9H_{16}O_6N_4$ Calculé C 39,21 H 5,80 N 20,25%
(276) Trouvé „ 39,60 „ 5,65 „ 20,03%

Dicarbométhoxy-N-nitro-N'-diéthylguanidine (XV). F. 127—28°.

$C_9H_{16}O_6N_4$ (276) Trouvé C 39,35¹⁾ H 5,60¹⁾ N 20,75%

Dicarbométhoxy-p-chlorophényldicyandiamide (XVI). F. 120—120,5° (alcool).

$C_{12}H_{11}O_4N_4Cl$ Calculé C 46,35 H 3,54 N 18,02%
(310,5) Trouvé „ 46,50 „ 3,47 „ 17,80%

Tentative de carbométhoxyler la dicyandiamide. 0,84 g de dicyandiamide, en solution hydro-acétonique, sont traités par 2,36 g de chlorof. méth. et peu à peu 5 cm³ NaOH 10-n. Le mélange réactionnel additionné d'eau reste limpide. L'acidification provoque un abondant dégagement de CO₂. Il en est de même si l'on essaie de faire réagir la dicyandiamide pulvérisée dispersée dans l'acétone.

Carbométhoxy-phénylcyanamide (XVII). 1,56 g de sel de potassium de la phénylcyanamide, dissous dans 20 cm³ acétone+10 cm³ eau, sont traité par 1,05 g chlorof. méth. Après ¼ h, XVII commence à se déposer. Recristallisé dans l'eau à 80°. F. 63°.

$C_9H_8O_2N_2$ (176) Calculé N 15,91% Trouvé N 15,85%

Carbométhoxy-dicyanoguanidine (XVIII). Même mode opératoire; recristallisé dans l'alcool. F. 143,5° (déc.).

$C_5H_5O_2N_5$ (167) Calculé N 41,95% Trouvé N 42,15%

¹⁾ Analyses de Dr. R. Dietrich, Zurich.

II. Addition d'isocyanate de phényle.

Tentative de préparation de la tri-(phénylcarbaminy)-guanidine. Dans 25 cm³ d'acétone (préalablement traités par env. 0,2 g Na), fait réagir 0,60 g d'isocyanate de phényle (isocyan. ph.) sur 1,5 g de di-(phénylcarbaminy)-guan.¹⁾ Coulé dans ClH dil. Séché le précipité blanc, ins. dans les solvants organiques, infusible.

Analyse: C 54,3 H 4,52 N 26,3%

Tri-(phénylcarbaminy)-butylguanidine (XX). 25 cm³ d'acétone sont traités par env. 0,2 g Na. Ajouté 1,63 g de sulfate de butylguan. La base passe en solution pendant que précipite du sulfate de Na. Traité par 3,6 g d'isocyan. ph. La réaction est vive. Après abandon d'¹/₄ h, coulé dans 100 cm³ d'eau. Le produit huileux qui se sépare est repris par l'alcool et cristallisé 3 fois dans ce solvant. Aiguilles fines incolores, F. 146—47°.

C ₂₆ H ₂₈ O ₃ N ₆	Calculé C 66,15	H 5,92	N 17,85%
(472)	Trouvé „ 66,10	„ 5,81	„ 17,78%

Selon ce mode opératoire ont été préparés les composés suivants:

Di-(phénylcarbaminy)-NN'-diphénylguanidine (XXI). F. 133° (alcool).

C ₂₇ H ₂₃ O ₂ N ₅	Calculé C 72,15	H 5,13	N 15,62%
(449)	Trouvé „ 72,25	„ 5,52	„ 15,80%

Di-(phénylcarbaminy)-NN'-diphénylguanidine (XXII). F. 188° (alcool).

C ₂₇ H ₂₃ O ₂ N ₅ (449)	Trouvé N 15,66%
---	-----------------

Di-(phénylcarbaminy)-NN'N''-triphénylguanidine (XXIII). F. 130°.

C ₃₅ H ₂₇ O ₂ N ₅ (525)	Calculé N 13,35%	Trouvé N 13,21%
---	------------------	-----------------

Mono-(phénylcarbaminy)-NNN'-triphénylguanidine (XXIV). F. 137° (alcool).

C ₂₆ H ₂₂ ON ₄	Calculé C 77,90	H 5,42	N 13,78%
(406)	Trouvé „ 77,12	„ 5,43	„ 13,82%

Mono-(phénylcarbaminy)-NNN'N''-tétraphénylguanidine (XXV). F. 184° (alcool).

C ₃₂ H ₂₆ ON ₄ (482)	Calculé N 11,62%	Trouvé N 11,45%
---	------------------	-----------------

Mono-(phénylcarbaminy)-NNN'N''-tétrabutylguanidine (XXVI). F. 213,5°.

C ₂₄ H ₄₂ ON ₄ (402)	Calculé N 13,90%	Trouvé N 13,89%
---	------------------	-----------------

Di-(phénylcarbaminy)-nitroguanidine (XXVII). Dans 20 cm³ d'acétone (+ 0,2 g Na), 0,52 g de nitroguanidine sont traités par 1,2 g d'isocyan. ph. Filtré le produit non transformé. Du filtrat acidulé précipite une poudre jaune, insoluble dans les solvants organiques, F. 178°.

C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₆	Calculé C 52,60	H 4,10	N 24,55%
(342)	Trouvé „ 52,55	„ 3,95	„ 24,41%

Di-(phénylcarbaminy)-nitrobutylguanidine (XXVIII). Idem, F. 137°.

C ₁₉ H ₂₂ O ₄ N ₆ (398)	Calculé N 21,10%	Trouvé N 21,04%
---	------------------	-----------------

Mono-(phénylcarbaminy)-N-nitro-N'-diéthylguanidine (XXIX). Idem, F. 127°.

C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N ₅ (279)	Calculé N 25,10%	Trouvé N 25,03%
---	------------------	-----------------

Di-(phénylcarbaminy)-diglyandiamide (XXX). Selon la méthode générale; le produit de réaction est précipité en solution acide. F. 275—76°; ins. solvants org., sol. alcalis.

C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₆	Calculé C 59,58	H 4,35	N 26,10%
(322)	Trouvé „ 59,04	„ 4,06	„ 25,87%

Phénylcarbaminy-p-chlorophényldiglyandiamide (XXXI). Idem. Précipite dans le milieu réactionnel. Recristallisé dans le butanol. F. >300 (déc.).

C ₁₅ H ₁₂ ON ₅ Cl (313,5)	Calculé N 22,30	Cl 11,32%	Trouvé N 22,05	Cl 11,51%
--	-----------------	-----------	----------------	-----------

(Phénylcarbaminy)-NN'-dicarbométhoxyguanidine (XXXII). Selon la méthode générale; le produit de réaction est précipité en solution acide. F. 233°; insoluble dans les solvants organiques, sol. alcalis.

C ₁₂ H ₁₄ O ₅ N ₄ (294)	Calculé N 19,05%	Trouvé N 19,35%
---	------------------	-----------------

¹⁾ Cf. Slotta et collab., loc. cit.

Di-(phénylcarbaminy)-carbométhoxyguanidine (XXXIII). Idem. Le produit se décompose au-dessus de 250° sans fondre. Ins. solv. org., sol. alcalis dil.

$C_{17}H_{17}O_4N_5$ (355) Calculé N 19,70% Trouvé N 19,86%

(Phénylcarbaminy)-carbométhoxy-nitroguanidine (XXXV). Idem. Recrist. dans l'alcool, F. 154°. Sol. alcalis dil.

$C_{10}H_{11}O_5N_5$ (281) Calculé N 24,90% Trouvé N 24,98%

(Phénylcarbaminy)-carbométhoxy-nitro-butylguanidine (XXXVI). Idem, F. 120 bis 121° (alcool).

$C_{14}H_{19}O_5N_5$ (337) Calculé N 20,80% Trouvé N 20,62%

Di-(phénylcarbaminy)-carbométhoxy-nitroguanidine (XXXVII). A partir de carbométhoxy-nitroguanidine, par un léger excès d'isocyan. ph. F. 137–39° (alcool). Sol. alcalis dil.

$C_{17}H_{16}O_6N_6$ Calculé C 51,00 H 4,00 N 21,00%

(400) Trouvé „ 50,22 „ 3,94 „ 21,03%

(Phénylcarbaminy)-phénylguanamide (XXXIV). Dans 50 cm³ de benzène anh., dissous 1 g de phénylguanamide (fraîchement préparée à partir de son sel de K et séchée 1 jour au dessiccateur). Ajouté 1,2 g d'isocyanate de phényle. Après abandon en flacon bouché pendant 4 jours, chassé le solvant sous pression réduite. Recristallisé le résidu dans l'alcool dil. F. 107–09°. PM (cryoscopie), trouvé 215.

$C_{14}H_{11}ON_3$ Calculé C 70,80 H 4,65 N 17,71%

(237) Trouvé „ 70,42 „ 4,95 „ 17,73%

III. Benzoylation.

Di-benzoyl-NN'N''-triphénylguanidine. 1,4 g de triphénylguanidine sym. et 3,4 g (3 mol.) d'anhydride benzoïque sont chauffés 5 h à l'ébullition dans 20 cm³ de pyridine. Coulé dans l'eau. Le produit précipité est recristallisé dans l'alcool. F. 177°.

$C_{33}H_{25}O_2N_3$ (495) Calculé N 8,48% Trouvé N 8,53%

Benzoyl-nitroguanidine. Idem, avec 1 g de nitroguanidine, 2,4 g d'anh. benzoïque dans 20 cm³ de pyridine (6 h). Distillé les $\frac{3}{4}$ du solvant et repris par l'eau. Recristallisé dans l'alcool benzylique, F. 208–209°¹⁾.

$C_8H_8O_3N_4$ (208) Calculé N 26,92% Trouvé N 26,75%

Tentatives de benzoylation des N-nitro-N'-butyl- et N'N'-diméthyl-guanidines. 1,5 g de nitrobutylguanidine et 2,3 g d'anh. benzoïque sont chauffés dans 20 cm³ de pyridine bouillante pendant 12 h. L'huile séparée par addition d'eau cristallise lentement, F. 81–83°. Mélange avec le produit de départ. F. 82–83°. De même, après avoir chauffé 0,5 g de nitro-diméthylguanidine avec 0,9 g d'anh. benzoïque dans 15 cm³ pyridine pendant 6 h, récupéré le produit de départ, F. 192–93°, F. du mélange id.

IV. Nitration.

N-nitro-N'-carbométhoxy-guanidine (XI). Dans 3 cm³ SO₄H₂ conc. refroidi à 0°, introduit lentement 3 g de nitrate de carbométhoxyguanidine. Abandonné 2 h. Coulé sur de la glace pilée. Le produit brut (1,7 g; 67%) est recristallisé dans l'eau bouillante, F. 189,5–190°. F. du mélange avec le produit d'acylation de la nitroguanidine (cf. p. 1016) sans abaissement.

Tentatives de nitration de la NN'-dicarbométhoxyguanidine. a) Dans 3 cm³ SO₄H₂ conc. refroidi à –10°, introduit 2 g de nitrate de dicarbométhoxyguanidine (II-NO₃H). Abandonné une nuit. Le produit récupéré par coulage sur de la glace fond, après recrist. dans l'eau, F. 182°. II-NO₃H. F. 183,5°. Trouvé N 23,62%, II-NO₃H N 23,55%. b) Idem dans oléum 10% : même résultat.

Synthèse des alcoyl- et arylguanidines.

a) *Tentatives de préparation de NN'-dibutylguanidine*. 1. 5 g de dibutylthiourée dans 150 cm³ d'alcool contenant 1 g de NH₃ sont traités par 13 g HgO, en turbinant 1 jour à 65°. La désulfuration de l'isothio-urée n'est même pas complète.

¹⁾ Henry (note ³⁾, page 5) indique F. 218°.

9,5 g de dibutylthio-urée dans 150 cm³ d'éther saturé d'ammoniac (1 g NH₃) sont traités par 25 g HgO à temp. ord. Désulfuration rapide. Obtenu de la dibutylcarbodiimide, mais pas de produit basique extrayable par les acides dil.

1,6 g de dibutylcarbodiimide et env. 4 cm³ NH₃ liq. sont scellés dans un tube et abandonnés 1 semaine à temp. ord. Le produit récupéré (Eb₁₀ 140—150°) est différent de la carbodiimide subst., mais il ne donne pas le picrate de dibutylguanidine (F. 123,5°¹⁾).

1,3 g de carbodiimide subst. et 0,45 g de carbonate d'ammonium sont chauffés en tube scellé 2 j. à 65°. Le produit formé, neutre, est la *dibutylurée sym.*, F. 69—70,5° (alcool).

Dans 150 cm³ d'éther sat. d'ammoniac (env. 1 g NH₃) dissous 3 g de dibutylcarbodiimide. Ajouté 0,45 g CH₃ONa (dans 1,8 cm³ CH₃OH) et secoué à la machine 3 jours à temp. ord. Le produit de réaction, Eb₁₀ 108—109°, est la *NN''-dibutyl-O-méthyl-iso-urée*, C₄H₉NH—C(OCH₃)—NC₄H₉ (assez sol. dans l'eau). PM (ClO₄H 0,1-n): 177.

C ₁₀ H ₂₂ ON ₂	Calculé C 64,50	H 11,80	N 15,05%
(186)	Trouvé „ 63,80	„ 11,75	„ 14,60%

2. 5 g de dibutyl-O-méthyl-isothio-urée et 9 cm³ d'alcool ord. contenant 1 g NH₃ sont chauffés en tube scellé 5 h à 105°. Le résidu après évaporation de l'alcool est recristallisé dans l'alcool: F. 70—71°; ne contient plus de *S. Dibutylurée sym.* F. du mélange sans abaissement.

b) *NN'N''-tributylguanidine*. Une solution de 5,2 g de dibutylthio-urée et de 3,5 g de butylamine dans 150 cm³ de benzène est secouée avec 15 g HgO, pendant une nuit, à temp. ord. Après filtration et évaporation du benzène, distillé sous pression réduite: Eb₁₀ 154—156°. PM (ClO₄H 0,1-n.): 236. Obtenu 6 g (47%).

C ₁₃ H ₂₉ N ₃ (227)	Calculé N 18,50%	Trouvé N 18,34%
--	------------------	-----------------

NNN'N''-tétrabutylguanidine. Même mode opératoire que ci-dessus: dans 150 cm³ de benzène, fait réagir 9,5 g de dibutylthio-urée, 7 g de dibutylamine et 25 g HgO. Après avoir chassé le benzène, recristallisé le résidu dans la ligroïne (Eb. env. 110°): F. 60—61°.

C ₁₇ H ₃₇ N ₃ (283)	Calculé N 14,85%	Trouvé N 14,90%
--	------------------	-----------------

c) *NN-diéthylguanidine*. 38 g de chlorhydrate de diéthylamine sec et 14,6 g de di-cyandiamide sont chauffés 3½ h à 200—210°. Après refroidissement, repris par NaOH 40% et extrait la base à l'éther. Distillé sous pression réduite dans un *Claisen* à saucisse. Eb_{0,2} 80—110° (surtout 90—100°)²⁾. Produit brut: 6,5 g. Dissous dans l'eau, filtré une faible partie de produit insol. (diéthylbiganide); neutralisé par NO₃H dil. Le sel obtenu par évaporation à sec est recristallisé dans l'alcool. *Nitrate*: F. 159—60°, 5,4 g (10%).

Une seconde fraction de distillation, Eb_{0,5} 140—170°, 2,5 g, est constituée par du *diéthylbiganide asym.* Ins. dans l'eau, sol. ac. dil. *Picrate* F. 243—44° (alcool).

C ₆ H ₁₅ N ₅ , C ₆ H ₂ O ₇ N ₃ (385)	Calculé N 29,05%	Trouvé N 29,15%
---	------------------	-----------------

NN-dibutylguanidine. 62 g d'iodhydrate de S-méthylisothio-urée et 37 g de dibutylamine sont chauffés dans 250 cm³ de méthanol bouillant pendant 1½ h (le CH₃SH est adsorbé par du charbon actif). Chassé l'alcool sous pression réduite. Repris le résidu par 50 cm³ KOH 50%. Extrait la base à l'éther. Distillé sous pression réduite: Eb_{0,1} 140—42°, liq. très visqueux, 5,6 g (11,5%). PM (ClO₄H 0,1-n.) 167.

C ₉ H ₂₂ N ₃ (171)	Calculé N 24,55%	Trouvé N 24,30%
---	------------------	-----------------

d) *Copulation de nitroguanidine et de chlorure de p-nitrophényldiazonium*. 5,6 g p-nitraniline sont diazotés dans 20 cm³ ClH moy. conc. par 2,8 g de nitrite de sodium. Copulé avec 4,16 g de nitroguanidine dans 150 cm³ NaOH 2-n. Le sel de Na du produit de réaction, rouge foncé, se dépose peu à peu. Il est séché au dessiccateur, 7,9 g. Il se décompose violemment à chaud. Contient 19,05% N (O₂NC₆H₄N₃Na—C(NH)NHNO₂: N 35,6%). L'acidification de la sol. aq. provoque un dépôt brun, non recristallisable, qui se décompose rapidement.

¹⁾ Mac Kay & Wright, Am. Soc. **70**, 3992 (1948).

²⁾ Lecher & Demmler, Z. physiol. Ch. **167**, 171 (1927). Eb₁ 94°.

4 g de sel de Na sec, finement pulvérisé, sont introduits en 30 min. dans un mélange de 16 cm³ d'acétone et 4 cm³ ClH conc. à 30°, en agitant fortement. Lorsque le dégagement gazeux est terminé, coulé la masse dans l'eau. Il se sépare uniquement de la résine.

4 g de sel de Na sont décomposés de la même façon en présence de Cu divisé. Récupéré du *p*-chloronitrobenzène, F. 83°. Calculé N 8,90%. Trouvé N 8,95%.

*N*¹-*p*-chlorophényl-*N*³-(carbométhoxyguanyl)-triazène. La solution de sel de diazonium obtenue à partir de 1,3 g de *p*-chloraniline et 0,7 g NO₂Na dans 8 cm³ ClH moy. conc. est versée dans une solution neutre de 1,8 g de nitrate de carbométhoxyguanidine dans 50 cm³ d'eau. En agitant, introduit par petites portions, env. 5 g de carbonate de sodium. Essoré le précipité jaune clair, lavé à l'alcool. F. 167—68°. Fait explosion à chaud.

C₉H₁₀O₂N₅Cl (255,5) Calculé N 27,40% Trouvé N 27,20%

Ce produit est soluble dans ClH dil. chaud sans être décomposé. En sol. acétonique à 35°, ClH ne l'altère pas davantage, mais ClH conc. à l'ébullition le détruit.

RÉSUMÉ.

1. La substitution des guanidines alcoylées ou arylées par le chloroformiate de méthyle (effectuée dans l'acétone en présence de NaOH aq. conc.) est totale chez celles qui portent jusqu'à 3 atomes d'hydrogène, à l'exception de la diphenylguanidine asym. — Les nitro-, mono- et dialcoyl-nitro- et monoaryl-cyanoguanidines ont été dicarbométhoxylées. La dicyandiamide elle-même n'est pas acylée dans les mêmes conditions.

2. A titre de comparaison, les mêmes dérivés ont été traités par l'isocyanate de phényle. Le nombre maximum de substituants chez les alcoyl(aryl)guanidines est aussi de 3 (tri-(phénylcarbaminyl)-butylguanidine). Dans l'ensemble toutefois, la substitution est un peu moins complète. — Les nitro-, mono-alcoyl-nitro-, cyano- et mono-carbométhoxy-guanidines fixent 2 molécules d'isocyanate. — La phényl-cyanamide est substituée par l'isocyanate de phényle comme par le chloroformiate de méthyle.

3. Il ressort de nos résultats que souvent la guanidine, son dérivé monoalcoylé(arylé) et dans un cas un dérivé dialcoylé peuvent être substitués par 3 restes acides différents. Vis-à-vis du chloroformiate de méthyle et de l'isocyanate de phényle, les groupes nitro et cyano ne diminuent généralement la réactivité de la molécule pas davantage qu'un premier reste carbométhoxy ou phénylcarbaminyle.

4. Le titrage des amines faibles par l'acide perchlorique dans l'acide acétique anhydre est utilisable pour des guanidines substituées par des restes peu acides (carbométhoxy, phénylcarbaminyle, benzoyle). En tenant compte du second virage de l'indicateur (violet de méthyle, virage de vert à jaune), les nitro- et cyanoguanidines (substituées) sont encore titrables quoiqu'avec une précision diminuée.

5. La même méthode de titrage met en évidence une seconde fonction basique de la guanylurée et des *N*-alcoyl-*N'*-guanylurées, qui n'est pas révélée en solution aqueuse.

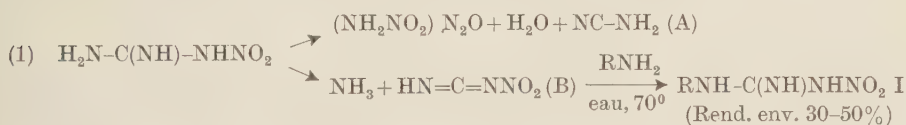
Réactions de quelques dérivés nitrés de la guanidine et de la guanylurée avec les amines

Davis et ses collaborateurs ont étudié les réactions de plusieurs dérivés nitraminés tels que nitro-urée, nitroguanidine, avec les amines (aliphatiques et aromatiques) en solution aqueuse comme en milieu anhydre. Ils ont proposé un mécanisme général s'appliquant à toutes ces réactions (cf. ex: éq. (1)).

1. Réactions des nitro-carbométhoxyguanidines avec une amine aliphatique.

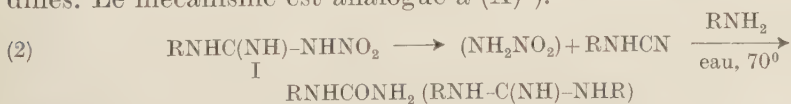
Comme extension de ces travaux et particulièrement de ceux traitant de la nitroguanidine et des nitro-alcoylguanidines, nous avons fait réagir avec une amine aliphatique en solution aqueuse deux dérivés *acylés* de cette classe: la N-nitro-N'-carbométhoxyguanidine et la N-nitro-N'-carbométhoxy-N'-butylguanidine¹). Il s'agissait de déterminer l'influence de l'acylation des produits initiaux sur les réactions en question.

La nitroguanidine, chauffée à 70° avec une amine aliphatique en solution aqueuse, fournit une N-nitro-N'-alcoylguanidine. *Davis & Abrams*²) décrivent ainsi le mécanisme de la réaction:



Ils n'ont pas isolé d'alcoylguanidine qui se serait formée suivant le schéma A, caractérisé par le départ du groupe $-\text{NO}_2$ sous forme de nitramide.

D'autre part, la réaction des N-nitro-N'-alcoylguanidines avec les amines aliphatiques en solution aqueuse aboutit aux alcoylurées (rdt = 70 %) et dans des conditions spéciales aux NN'-dialcoylguanidines. Le mécanisme est analogue à (A)³).

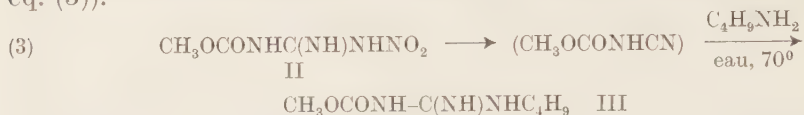


¹) Cf. p. 4.

²) Proc. Am. Acad. Arts Sc. **61**, 437 (1926); cf. aussi *Davis & Luce*, Am. Soc. **49**, 2303 (1927).

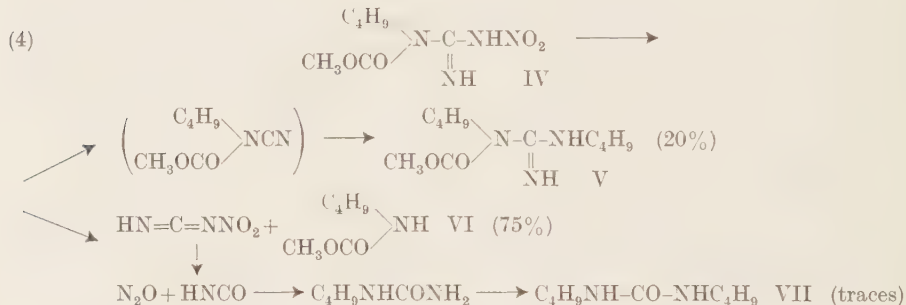
³) *Davis & Elderfield*, Am. Soc. **55**, 733 (1933).

L'introduction du reste carbométhoxy (II) dans la nitroguanidine modifie sa réactivité vis-à-vis des amines aliphatiques dans le même sens que l'introduction d'un reste alcoyle, avec cette différence que, dans des conditions semblables à celles de la production d'alcoylurées, nous avons obtenu 30% de N-butyl-N'-carbométhoxyguanidine (III¹), éq. (3)).



Nous n'avons pas isolé de carbométhoxyurée, qui proviendrait de l'hydrolyse de la carbométhoxycyanamide intermédiaire.

Si dans ce premier cas, le composé dérivant de (A) apparaît exclusivement, les produits formés en traitant la N-nitro-N'-carbométhoxy-N'-butylguanidine (IV) par un excès de butylamine en solution aqueuse à chaud résultent de deux scissions analogues à (A) et à (B).



La formation de la dibutyl-carbométhoxyguanidine (V) correspond à celle de la mono-butyl-carbométhoxyguanidine (III) dans l'exemple précédent: elle atteste le schéma (A). D'autre part, il apparaît 2 produits prévus par (B): le N-butylcarbamate de méthyle (VI), dérivé de l'ammoniac (cf. éq. (1)), et la dibutylurée. Celle-ci doit sa formation à la décomposition de la nitrocyuanamide en protoxyde d'azote et acide cyanique, puis à une synthèse intermédiaire de mono-butylurée²). De plus, l'alcoylnitroguanidine qui peut s'être formée a été également transformée au cours du long chauffage en mono- et di-alcoylurées³).

Note: C'est l'obtention de VI qui certifie la structure asymétrique IV de la nitrocarbométhoxy-butylguanidine.

En conclusion, l'acylation de la nitroguanidine modifie sa réactivité vis-à-vis des amines aliphatiques primaires en solution aqueuse.

¹) Identique au produit d'acylation de la butylguanidine, cf. p. 4.

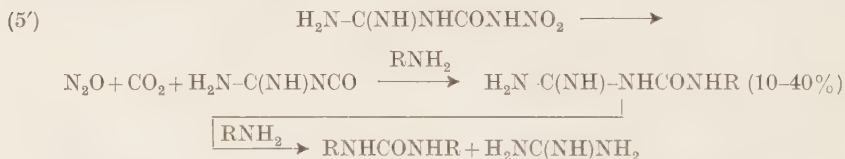
²) Cf. Davis & Blanchard, Am. Soc. **45**, 1816 (1923).

³) Davis & Elderfield, Am. Soc. **55**, 731 (1933).

question ici ne fait jamais intervenir l'action de l'eau. La synthèse de NN'-dibutylguanidine à partir de nitro-butylguanidine, par *Mac Kay & Wright*¹⁾, prouve bien qu'il est identique en milieu anhydre et en milieu aqueux.

Nous avons été conduit à ces recherches par l'analogie que les réactions envisagées pourraient présenter avec la synthèse de carbéthoxyguanidine que *Grimm* opère par action d'alcool absolu sur la nitroguanylurée (VIII)²⁾.

Deux groupes de réactions ont été réalisés, qui se distinguent par l'apparition, dans le second seulement, de produits dont la formation ne s'explique pas par le schéma (5'). Le mécanisme primaire est toutefois le même dans les deux cas. Les alcoyl (aryl)-N'-guanylurées attendues ont été isolées, avec de faibles rendements. D'ailleurs, nous nous sommes borné à identifier les produits formés sans rechercher les conditions opératoires conduisant aux rendements les meilleurs en guanylurées substituées.



a) *Réactions avec la butylamine, la benzylamine et la cyclohexylamine.* Un mélange de 1 mole de nitroguanylurée et de 3 à 5 moles d'amine chauffé à des températures variables allant jusqu'à 138°, jusqu'à cessation du dégagement gazeux (N₂O), fournit (v. part. exp.) les produits indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1.

Amine	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})\text{NHCONHR}$	RNHCONHR	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$
Butyl-	* (12%) IX	*	*
Benzyl-	* (40%) X	*	*
Cyclohexyl-	* (10%) XI	Produit d'évolution incomplète, donnant l'urée subst. par hydrolyse.	

b) *Réactions avec l'aniline et l'éthyl-2-hexylamine.* A l'aide d'une méthode de séparation appropriée, un essai avec l'aniline et un autre avec l'éthyl-2-hexylamine ont fait retrouver l'analogie fondamentale avec les premiers exemples, sans d'ailleurs supprimer plusieurs différences.

¹⁾ Am. Soc. **70**, 3992 (1948).

²⁾ Brev. suisse 247.227 (1947).

Outre la N-phényl-N'-guanylurée (son homologue N-(éthyl-2-hexylique) n'a cependant pas été trouvé), les urées disubstituées symétriques et de la guanidine (sous forme de carbonate), on a isolé le carbonate de guanylurée et des dérivés «cyanuriques» (donnant par hydrolyse de l'acide cyanurique) (v. tableau 2).

Tableau 2.

Amine	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})\text{NHCONHR}$	RNHCONHR
Phényl- Éthyl-2-hexyl-	* (12%) XII 0	* * (+ traces de mono-)
$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{NC}(\text{NH})\text{NHCONH}_2$	«Dérivés ¹⁾ cyanuriques»
* (carbonate)	* (carbonate)	(ac. cyanurique + guanylurée ?)
* (carbonate)	* (carbonate)	(ac. cyanurique + NH_3 + amine)

Nous n'avons pas cherché à étudier le mécanisme qui rendrait compte de la formation de gaz carbonique, de guanylurée non substituée et des dérivés de l'acide cyanurique.

Un essai supplémentaire a prouvé que l'absence rigoureuse d'eau (il s'en forme, qui reste dans le milieu réactionnel, par décomposition de la nitramide) réalisée par extraction continue au moyen de toluène bouillant, ne favorise pas la réaction. Du fait de l'insolubilité de la nitroguanylurée dans l'hydrocarbure, même en présence d'un grand excès d'amine (aniline), la réaction ne s'accomplit qu'avec un très faible rendement et aboutit à la diphénylurée.

En résumé, nous avons pu montrer que les cinq réactions étudiées de la nitroguanylurée avec diverses amines sont très semblables, que ces amines soient aliphatiques, arylaliphatiques, cyclaniques ou aromatiques. Il est ainsi mis en évidence un nouveau type général de réaction de la nitroguanylurée.

Note: En cherchant à obtenir les mêmes N-alcoyl-N'-guanylurées par réaction des amines sur la carbométhoxyguanidine (XIII), nous avons constaté que jusqu'à 80°, la réaction ne se déclenche pas et qu'entre 120° et 140°, il se forme l'urée sym. accompagnée d'un produit très probablement triazinique (ammélide ?).

4. Nitration de dérivés de la dicyandiamide et de la guanylurée.

En marge des recherches précédentes, il s'est posé quelques problèmes touchant la nitration de la dicyandiamide substituée et celle des alcoyl-guanylurées, dont la synthèse vient d'être décrite.

¹⁾ L'hydrolyse acide de ces dérivés donne les composés indiqués entre parenthèses.

Thiele & Uhlfelder¹⁾ ont trouvé que la dicyandiamide, traitée par le mélange sulfonitrique froid, fournit quantitativement la nitro-dicyandiamidine ou nitro-guanylurée (VIII), produit infusible, insoluble dans les solvants organiques.

Nous avons constaté que la dicyandiamide substituée, par ex. par un reste p-chlorophényle, est semblablement transformée en nitro-guanylurée substituée (en l'occurrence, la nitration s'effectue de plus sur le noyau benzénique): $2\text{-Cl}(4\text{-O}_2\text{N})\text{C}_6\text{H}_3\text{HN}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHNO}_2$, poudre jaunâtre, peu soluble dans les solvants organiques, mais par contre fusible.

La structure de ces deux dérivés est prouvée par leur réaction avec l'alcool. Selon le brevet suisse 247.227²⁾, la nitroguanylurée chauffée d'une façon prolongée en suspension dans l'alcool bouillant est transformée en carbéthoxy-guanidine, avec élimination du groupe $-\text{NHNO}_2$. Le dérivé substitué réagit de même, et beaucoup plus rapidement, probablement parce que le reste phényle augmente un peu sa solubilité dans l'alcool. Nous avons obtenu la N-(chloro-2-nitro-4)-phényl-N'-carbéthoxy-guanidine.

La guanylurée, qui par action de mélange sulfonitrique, donne la même nitroguanylurée que celle obtenue à partir de dicyandiamide, est donc toujours nitrée sur le reste urée.

En nitrant la N-butyl-N'-guanylurée (IX), dont le reste urée est déjà substitué, nous espérons fixer un groupe nitro à l'autre extrémité de la molécule. Mais ni l'action de l'acide sulfurique concentré à froid, ni celle de l'anhydride acétique chaud sur le nitrate de IX, ne conduisent à ce résultat. D'un mélange réactionnel contenant un excès d'acide nitrique, nous avons pu isoler non le dérivé nitro attendu, mais le dinitrate de la butyl-guanylurée³⁾.

La nitration de la guanylurée ne s'effectue donc que sur le reste urée et pour autant qu'il ne soit pas substitué.

Nous remercions M. le professeur A. Perret de l'intérêt avec lequel il a suivi ce travail.

Partie expérimentale.

Condensations de dérivés nitrés avec les amines.

1. Réactions des nitro-carbométhoxyguanidines avec une amine aliphatique.

N'-Nitro-N-carbométhoxyguanidine (II) + butylamine en sol. aq. Dans un ballon Keller de 750 cm³ (agitateur mécanique), 16 g (0,1 mole) de II et 7,2 g (0,1 mole) de butylamine sont chauffés dans 65 cm³ d'eau 1 h. à 60—70°. Puis la couche huileuse est extraite à l'éther (les produits pouvant être restés en sol. aq. n'ont pas été recherchés) et dissoute dans un peu d'acétone. L'évaporation lente du solvant fournit 9,5 g de carbométhoxy-butylguanidine (III). Rdt. 35%. F. 72—73°; produit identique à celui obtenu par acylation de la butylguanidine.

¹⁾ A. 303, 107 (1898).

²⁾ Grimm, brevet suisse 247.227 (1947).

³⁾ Voir titrage par ClO_4H 0,1-n. du mononitrate de butylguanylurée et homologues, p. 11.

N'-nitro-*N*-carbométhoxy-*N*-butylguanidine (IV) + butylamine en sol aq. Dans le même appareil que ci-dessus, 10 g (0,046 mole) de IV et 7,4 g (0,1 mole) de butylamine dans 35 cm³ d'eau sont chauffés 10 h à 75–80°. Extrait à l'éther (même remarque que ci-dessus, concernant la sol. aq.). Distillé sous pression réduite.

a) Eb.₉ 82–83° (rectification, dans un *Claisen* à spirale), $d_4^{20} = 0,972$, $n_D^{20} = 1,4300$. 4,5 g PM (cryoscopie dans le benzène): 133. L'hydrolyse par SO₄H₂ 50% à 150° fournit de la butylamine: *N*-butylcarbamate de méthyle, C₄H₉NHCOOCH₃ (VI).

C ₆ H ₁₃ O ₂ N (VI)	Calculé C 54,95	H 9,92	N 10,69%
(131)	Trouvé „ 55,0	„ 9,21	„ 11,13%

(Synthétisé par action de chlorof. de méth. sur la butylamine en sol. aq., ce produit présente les constantes suivantes: Eb.₁₀ 82,5–83°, $d_4^{21} = 0,968$, $n_D^{21} = 1,4320$.)

b) Eb.₉ 95–130°. Produit mi-solide (0,4 g). Recristallisé dans l'alcool dil. F. 67–68°. F. du mélange avec la *dibutylurée sym.* sans abaissement.

c) Eb.₉ 200–230° (2 g). Produit mi-solide, basique (PM par ClO₄H 0,1-n. 260): *dibutyl-carbométhoxyguanidine* (V). CH₃OCO—(C₄H₉)N—C(NH)—NHC₄H₉ (229).
Picrate: F. 118–120°.

C ₁₁ H ₂₃ O ₂ N ₃ ·C ₆ H ₃ O ₇ N ₃ (458)	Calculé N 18,30%	Trouvé N 18,10%
--	------------------	-----------------

2. Nitroguanylurée + butylamine en sol. aq.

15 g (0,1 mole) de nitroguanylurée et 11 g (0,15 mole) de butylamine dans 100 cm³ d'eau sont chauffés 7 h à 80° (agitation mécanique). Le produit qui se sépare par refroidissement est recristallisé dans de l'alcool 50%. Obtenu 5,8 g de *NN'*-*dibutylurée*. F. 70,5–71°.

Après filtration de celle-ci, les eaux-mères sont évaporées à sec sous pression réduite. Obtenu 4 g de carbonate de guanidine.

3. Action d'amines anhydres sur la nitroguanylurée.

a) *Butylamine, benzylamine et cyclohexylamine*. α) 5 g (0,033 mole) de nitroguanylurée et 11,1 g (0,15 mole) de butylamine sont chauffés à 80°. Au bout de 2½ h, la masse devient homogène. Chassé l'excès d'amine sous pression réduite. Repris le résidu par 40 cm³ d'eau. Restent ins. 2,8 g de *dibutylurée sym.*, F. 68–69° (alcool). La sol. aq. alcaline est neutralisée exactement par NO₃H dil. et concentrée à petit volume. 1 g de *nitrate de butylguanylurée* (IX) cristallise. Après recrist. dans l'eau chaude, F. 136–137°.

C ₆ H ₁₄ O ₁ N ₄ ·NO ₃ H (221)	Calculé N 31,65%	Trouvé N 31,60% ¹⁾
---	------------------	-------------------------------

Picrate: F. 211–212°; C₆H₁₄ON₄·C₆H₃O₇N₃ (387); calculé N 25,30%, trouvé N 25,48%. Après séparation du nitrate de butylguanylurée, les eaux-mères évaporées à sec abandonnent une petite quantité de *nitrate de guanidine*.

β) 5 g de nitroguanylurée et 11,5 g (0,10 mole) de *benzylamine* sont chauffés à 120° pendant 1 h 10 min. Chassé sous vide l'excès d'amine. Repris par 50 cm³ d'eau tiède. Le produit ins. (2 g) est de la *dibenzylurée sym.* F. 165–166° (alcool). La solution aq. traitée comme ci-dessus livre 3,5 g de *nitrate de benzylguanylurée* (X), F. 173–174° (eau chaude).

C ₉ H ₁₂ ON ₄ ·NO ₃ H (255)	Calculé N 27,45%	Trouvé N 27,85% ¹⁾
---	------------------	-------------------------------

γ) 5 g nitroguanylurée et 9,9 g (0,10 mole) de *cyclohexylamine* sont chauffés entre 120 et 140° pendant 35 min. L'excès d'amine chassé, repris par NO₃H dil.

Le produit insoluble (5 g) est recristallisé dans l'alcool 3 fois. F. 176–178°. Il contient 5,65% NO₂ (nitromètre). Hydrolysé par SO₄H₂ 30%; obtenu de la *dicyclohexylurée sym.* F. 216–217° (litt. 229°), (Calculé C 69,6 H 10,7 N 11,5%; trouvé C 69,1 H 9,2 N 11,8%) et de la *cyclohexylguanylurée: picrate*, C₆H₁₆ON₄·C₆H₃O₇N₃ (413) F. 217–218°, calculé N 23,75%, trouvé N 24,00% (cf. ci-dessous).

De la sol. aq. on retire 1 g de *nitrate de cyclohexylguanylurée* (XI), F. 187–187,5° (eau chaude).

C ₈ H ₁₆ ON ₄ ·NO ₃ H (247)	Calculé N 28,30%	Trouvé N 28,20% ¹⁾
---	------------------	-------------------------------

¹⁾ Cf. dosages par ClO₄H 0,1-n., p. 10.

b) *Aniline et éthyl-2-hexylamine*. α) 10 g de nitroguanylurée et 25 g d'aniline sont chauffés 37 min. à 125—135°. (Le dégagement de gaz, recueilli sur ClNa sat. est de 1600 cm³ à 20°/710 mm, soit env. 0,066 moles N₂O.) Repris par l'éther (A). Le résidu insoluble (8,6 g) est constitué en partie de carbonates qui sont transformés en nitrates. Obtenu par concentration de la sol. aq. d'abord 2,5 g de nitrate de guanylurée, mêlé à du nitrate de guanidine (par nitration, il se forme env. 50% de nitrodiacyandiamidine, insol. dans l'eau bouillante) et encore 1,7 g du dernier (identifié par transformation en nitroguanidine).

La fraction insol. dans l'éther et dans l'acide nitrique dil. est épuisée à l'alcool chaud. Obtenu, sol. dans ce solvant: 3,8 g de diphénylurée sym., F. 230°. Il reste 1,2 g d'un produit insol. dans les solvants org. usuels, infusible. Par hydrolyse acide (ClH 12°), ce composé fournit de l'acide cyanurique (sol. alcalis; calculé N 32,5%, trouvé N 31,3%) et de la guanylurée (?). *Picrate*: Calculé N 29,7, trouvé N 29,3%.

La solution étherée A est évaporée. Récupéré par distillation sous pression réduite 17 g d'aniline. Le résidu, basique, est repris par peu d'alcool. Précipité par addition de NO₃H dil. le nitrate de phénylguanylurée (XII) qui est recristallisé dans l'eau bouillante, F. 200° déc. (2,5 g).

Picrate, F. vers 230° déc. C₈H₁₀ON₄, NO₃H (241) Calculé N 29,10% Trouvé N 29,50%

C₈H₁₀ON₄, C₈H₃O₇N₃ (407) Calculé N 24,05% Trouvé N 24,20%

β) 10 g de nitroguanylurée et 25 g de éthyl-2-hexylamine sont chauffés 1 h. 15 à 105—110° (recueilli 1250 cm³ N₂O soit 76% th.).

Repris par l'éther (A). 3,3 g d'un mélange de carbonates restent insolubles dont les $\frac{3}{4}$ environ sont du carbonate de guanidine (transformation en di-carbométhoxyguanidine, F. 202°, et en nitroguanidine, F. 236°). Le reste est du carbonate de guanylurée. Les nitrates sont séparés grâce à la plus faible solubilité du second dans l'eau (Nitrate de guanylurée, calculé N 43,50%, trouvé N 42,50%). *Picrate*: F. 262—263°, litt.: 265°.

La solution étherée A est évaporée. Récupéré par distillation sous vide 13 g d'amine. Le résidu est hétérogène. Repris à l'éther (B).

Obtenu 1 g d'un produit insol. dans l'éther et autres solv. org., sol. dans les alcalis dil., infusible. Après hydrolyse au moyen de ClH 12° à l'ébullition, identifié de l'acide cyanurique, infusible, sol. alcalis. Calculé N 32,5%, trouvé N 30,5%. D'autre part, un mélange des chlorhydrates d'ammonium et d'éthyl-2-hexylamine, dont les picrates n'ont d'ailleurs pas pu être séparés à l'état pur: picrate brut d'ammonium, F. 255°, litt. 270 à 275°; picrate brut d'éthyl-2-hexylamine, F. 120—130°, litt. 146—148°.

Chassé l'éther de la sol. B. Obtenu 7 g d'une huile très visqueuse non cristallisable qui est distillée sous pression réduite (*Claisen* sans colonne): Eb._{0,05} 100—175°.

Dans la première partie du distillat (passant jusqu'à 120°) cristallisent 0,2 g de mono-éthyl-2-hexylurée, F. 69—70° (benzène + benzine légère).

C₉H₂₀ON₂ (172) Calculé N 16,30% Trouvé N 16,0%¹⁾

La presque totalité de cette huile est de la di-éthyl-2-hexylurée sym.

C₁₇H₃₆ON₂ (284) Calculé N 9,88% Trouvé N 9,53%²⁾

γ) 5 g de nitroguanylurée, 50 g d'aniline et 50 cm³ de toluène sont chauffés 22 h. à 119—121°. (*Keller* de 500 cm³, agitation mécanique, dispositif d'extraction continue de l'eau formée, par distillation de l'azéotrope eau-toluène.) Recueilli env. 0,7 cm³ d'eau (surtout dans les 5 premières heures). Le résidu ins. est filtré (sec, 2,8 g), puis dissous dans NaOH 2-n. 1,8 g de nitroguanylurée non transformée passent en solution. Il reste 1 g env. de diphénylurée sym. F. 230° (alcool). 0,3 g du même produit forment encore le résidu solide après distillation sous pression réduite du toluène et de l'excès d'aniline.

¹⁾ Par réaction de cyanate de K sur le chlorhydrate de l'amine, on obtient un produit identique.

²⁾ Préparée par action de l'amine sur le phosgène en sol. benzénique, l'urée sym. brute bout de 120° à 174° sous 0,05 mm. La teneur en N de la fraction passant à partir de 150° est de 9,65%.

Action d'amines anhydres sur la carbométhoxyguanidine (XIII). a) 1,2 g de carbométhoxyguanidine¹) sont chauffés 2 h. avec 1,45 g de butylamine, à 80°. La masse devient homogène. Chassé sous pression réduite l'excès d'amine. Repris le résidu par NO_3H dil. (dégagement de gaz carbonique!). Recristallisé le nitrate (0,8 g): F. 176—177°; nitrate de carbométhoxyguanidine.

b) 1 g de XIII et 1,5 cm³ butylamine (excès de 50%) sont chauffés 4 h. en tube scellé à 120°. Repris par l'alcool. Recueilli 0,3 g de *dibutylurée sym.*, F. 67° (alcool), et 0,5 g d'un produit insoluble dans les solv. org., infusible, de composition suivante: C 30,2 H 4,6 N 50,5%.

2 g de XIII et 2,5 g d'aniline sont chauffés 50 min. à 145°. Le résidu insoluble dans l'alcool (C 30,3, H 4,7, N 50,4%) est dissous dans SO_4H_2 dil. en chauffant légèrement. La neutralisation exacte de cette sol. précipite de l'*ammélide* (?), sol. excès d'alcalis (calculé N 43,5%, trouvé N 41,2%). Après séparation de ce composé, précipité une base sol. dans l'eau par l'acide picrique. *Picrate*, F. vers 250°; trouvé N 30,0%. Guanylurée?

4. Nitrations.

(*Nitro-2-chloro-4-phényl*)-nitroguanylurée. 1 g de p-chloro-phényldicyandiamide est introduit dans 5 cm³ H_2SO_4 conc. contenant 0,95 g NO_3H 65%, à -5°. Coulé le mélange devenu limpide sur de la glace pilée. Essoré, lavé le produit de réaction jaunâtre à l'eau et ensuite à l'alcool. Présence du groupe NHNO_2 attestée par la réaction au sulfate ferreux. F. env. 135—150°. Très peu soluble dans l'alcool froid et autres solv. org.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_6\text{Cl}$ (302,5)	Calculé C 31,72	H 2,31	N 27,80%
	Trouvé „ 31,11	„ 2,40	„ 27,62%

(*Nitro-2-chloro-4-phényl*)-carbéthoxy-guanidine. Chauffé le dérivé ci-dessus dans l'alcool. En 5 min. la dissolution est totale. De la sol. refroidie à -20° cristallisent de petites aiguilles jaunes. F. 165—166°. (Le groupe —NHNO_2 est absent, pas de réaction avec le sulfate ferreux et SO_4H_2 conc.)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}$ (286,5)	Calculé N 19,60%	Trouvé N 20,0%
---	------------------	----------------

Tentatives de nitration de la N-butyl-N'-guanylurée. a) Introduit 1 g de nitrate de butylguanylurée dans 1—2 cm³ SO_4H_2 conc. refroidi à -10°. Observé un début de dégagement gazeux qui se poursuit après coulage dans l'eau. De la solution limpide ainsi obtenue, récupéré un peu de produit de départ sous forme de picrate, F. 209—210°.

b) Le nitrate de butylguanylurée est dissous à chaud dans de l'anhydride acétique. Le nitrate inchangé cristallise par refroidissement, F. 136°.

Dinitrate de N-butyl-N'-guanylurée. 1,1 g de nitrate de butylguanylurée est introduit dans 2 cm³ SO_4H_2 conc. + 0,3 cm³ NO_3H 98%. Coulé sur très peu de glace. Essoré le produit cristallin, 0,35 g. F. 177—178° (alcool).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ON}_4\cdot 2\text{NO}_3\text{H}$ (284)	Calculé C 25,35	H 5,65	N 29,60%
	Trouvé „ 25,05	„ 5,44	„ 30,02%

Par action d'acide picrique sur la solution hydro-alcoolique de ce produit, précipité le *picrate de butylguanylurée*, F. 210° (cf. p. 25).

RÉSUMÉ.

1. La carbométhoxylation de la nitroguanidine modifie sa réactivité vis-à-vis d'une amine aliphatique en solution aqueuse. Tandis que la nitroguanidine fournit 30 à 50% d'alcoyl-nitroguanidine (*Davis*), le groupe nitro du produit acylé est éliminé et la butyl-carbométhoxy-guanidine a été obtenue avec un rendement de 30%. La N-nitro-N'-carbométhoxy-N'-butylguanidine réagit de même en donnant 20% de dibutyl-carbométhoxy-guanidine.

¹) Obtenue à partir de l'hydrogénocarbonate par chauffage sous vide vers 60°. Les dernières traces d'eau sont difficiles à éliminer.

2. En milieu aqueux chaud, les produits de réaction de la nitroguanylurée avec une amine aliphatique primaire sont la NN'-dialcoylurée et le carbonate de guanidine.

3. En faisant réagir la même nitroguanylurée, en absence d'eau, avec des amines aliphatiques, cyclanique et aromatique, nous avons isolé les N-alcoyl(aryl)-N'-guanylurées. A côté d'elles se forment aussi les urées disubstituées sym., de la guanidine et en outre, dans quelques cas, de la guanylurée et des dérivés de l'acide cyanurique.

4. La nitration de la p-chlorophényl-dicyandiamide conduit à une nitroguanylurée substituée, qui par ébullition dans l'alcool se transforme rapidement en la N-aryl-N'-carbéthoxyguanidine correspondante.

5. La nitration des N-alcoyl-N'-guanylurées n'est pas réalisable. Le dinitrate de la N-butyl-guanylurée a été isolé.
